

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) N° de publication : 2 825 926
(à n'utiliser que pour les commandes de reproduction)
(21) N° d'enregistrement national : 01 07820
(51) Int Cl⁷ : A 61 K 31/4164, A 61 K 31/4174, A 61 P 25/08

(12) DEMANDE DE BREVET D'INVENTION A1

(22) Date de dépôt : 14.06.01.

(30) Priorité :

(71) Demandeur(s) : SOCIETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES SCRAS Société par actions simplifiée — FR.

(43) Date de mise à la disposition du public de la demande : 20.12.02 Bulletin 02/51.

(56) Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire : Se reporter à la fin du présent fascicule

(60) Références à d'autres documents nationaux apparentés :

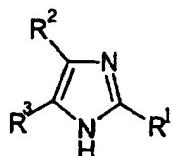
(72) Inventeur(s) : BIGG DENNIS, POMMIER JACQUES et LIBERATORE ANNE MARIE.

(73) Titulaire(s) :

(74) Mandataire(s) : BEAUFOUR IPSEN-S.C.R.A.S.

(54) DERVIES D'IMIDAZOLES MODULANT LES CANAUX SODIQUES.

(57) Selon l'invention, les composés de formule générale I) l'épilepsie, des troubles liés à la neurodégénération ou des troubles bipolaires.



dans laquelle

R¹ représente un radical alkyle, cycloalkylalkyle ou aralkyle éventuellement substitué sur le groupe aryle;

R² représente un radical phényle éventuellement substitué ou encore R² représente un radical biphenyle éventuellement substitué;

R³ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle;

et les sels pharmaceutiquement acceptables de ces derniers;

peuvent être utilisés pour préparer un médicament destiné à moduler les canaux sodiques, et notamment à traiter la douleur (par exemple la douleur d'origine neuropathique),

FIR 2 825 926 - A1



21375
#18

Dérivés d'imidazoles modulant les canaux sodiques

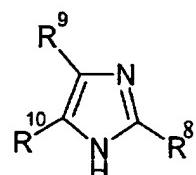
La présente invention concerne de nouveaux dérivés d'imidazoles modulant les canaux sodiques, leur préparation et leurs utilisations thérapeutiques.

Les composés modulateurs de canaux sodiques sont très utiles pour des utilisations thérapeutiques comme :

- 5 • le traitement ou la prévention de la douleur, et notamment :
 - ❖ des douleurs neuropathiques telles que la névralgie du trijumeau, les douleurs liées à des maladies virales ou rétrovirales (par exemple les douleurs liées à l'herpès comme la douleur post-herpétique, les douleurs liées au Syndrome Immuno-Déficitaire Acquis (SIDA) ou les douleurs liées au zona), les 10 neuropathies diabétiques, les névralgies glosso-pharyngiennes, les radiculopathies et neuropathies secondaires à des infiltrations métastatiques, l'adiposis dolorosa et les douleurs liées aux brûlures,
 - ❖ de la migraine,
 - ❖ des douleurs post-opératoires,
 - ❖ des douleurs centrales consécutives aux accidents cérébraux vasculaires, lésions thalamiques et sclérose en plaques,
 - ❖ des douleurs chroniques, et
 - ❖ des douleurs liées à un cancer ;
- 15 • le traitement de l'épilepsie ;
- 20 • le traitement des troubles du rythme cardiaque ;
- 25 • le traitement de troubles liés à la neurodégénération, et en particulier :
 - ❖ des accidents cérébraux vasculaires,
 - ❖ du traumatisme cérébral, et
 - ❖ de maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson et la sclérose latérale amyotrophique ;
- 30 • le traitement de la dépression et des troubles bipolaires ;
- 35 • le traitement du syndrome du colon irritable ;
- 40 • le traitement des rétinopathies diabétiques.

Les composés répondant à la formule générale (I) telle que définie plus loin sont des modulateurs de canaux sodiques et sont donc susceptibles d'être utilisés pour le traitement des maladies / désordres / troubles cités précédemment.

La demande de brevet PCT WO 95/00493 décrit des intermédiaires de synthèse de
5 formule générale (A1)



(A1)

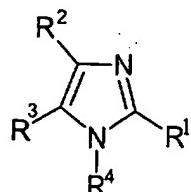
dans laquelle :

R⁸ représente notamment un radical alkyle comptant de 1 à 6 atomes de carbone ou un radical phénylalkyle éventuellement substitué ;

et R⁹ et R¹⁰ représentent notamment indépendamment un atome d'hydrogène, un radical alkyle comptant de 1 à 6 atomes de carbone ou un radical phényle éventuellement substitué par un ou des radicaux choisis notamment parmi un atome halogène et un radical hydroxy, alkyle ou alkoxy.
10

Toutefois, aucune propriété pharmacologique n'est décrite pour ces composés.

Le brevet US 5,840,721 décrit des agents utiles pour restaurer la sensibilité de cellules
15 cancéreuses résistantes au traitement par des agents de chimiothérapie, lesdits agents répondant à la formule générale (A2)



(A2)

dans laquelle :

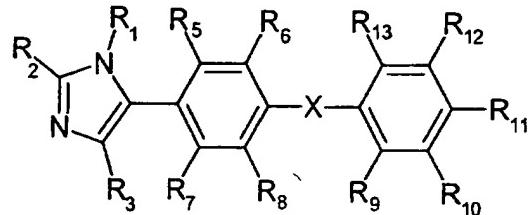
R¹ représente notamment un radical aralkyle éventuellement substitué ;

R² et R³ représentent notamment indépendamment un atome d'hydrogène, un radical alkyle comptant de 1 à 6 atomes de carbone ou un radical phényle éventuellement
20 substitué par un ou des radicaux choisis notamment parmi un atome halogène et un radical hydroxy, alkyle ou alkoxy.

substitué par un ou des radicaux choisis notamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy ;
et R⁴ représente notamment un atome d'hydrogène.

Enfin, la demande de brevet PCT WO 00/57877 décrit des agents bloquant les canaux

5 sodiques, et notamment ceux de formule générale (A3)



(A3)

dans laquelle :

R₁ représente notamment un atome d'hydrogène ;

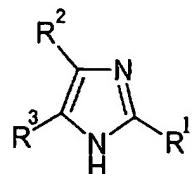
R₂ et R₃ représentent notamment indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle de 1 à 10 atomes de carbone, un radical cycloalkyle ou un radical aryle,

10 X représente O, S ou un radical NR₁₅ dans lequel R₁₅ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou cycloalkyle,

et R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂ et R₁₃ représentent (notamment) indépendamment un atome d'hydrogène, un atome halogène et un radical alkyle, hydroxy ou alkoxy.

Toutefois, comme dans nombre de documents antérieurs présentés dans la demande de
15 brevet PCT WO 00/57877, le motif phenoxyphényle (X représente O) ou phénylthiophényle (X représente S) ou anilinophényle (X représente NR₁₅) semble être l'un des éléments essentiels pour obtenir une activité de modulation des canaux sodiques.

Selon l'invention, les composés de formule générale (I)



(I)

dans laquelle

R¹ représente un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 3 à 16 atomes de carbone (et de préférence de 4 à 16 atomes de carbone et plus préférentiellement encore de 6 à 12 atomes de carbone) ou cycloalkylalkyle,

5 ou encore R¹ représente un radical aralkyle éventuellement substitué de 1 à 3 fois sur le groupe aryle par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy ;

R² représente un radical phényle éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou 10 alkoxy,

ou encore R² représente un radical biphenyle éventuellement substitué de 1 à 4 fois par un ou des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy ;

R³ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

15 et les sels pharmaceutiquement acceptables de ces derniers ;

peuvent être utilisés pour préparer un médicament destiné à moduler les canaux sodiques.

Par alkyle, lorsqu'il n'est pas donné plus de précision, on entend un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 12 atomes de carbone, et de préférence de 1 à 6 20 atomes de carbone. Par cycloalkyle, lorsqu'il n'est pas donné plus de précision, on entend un système monocyclique carboné comptant de 3 à 7 atomes de carbone. Par aryle, lorsqu'il n'est pas donné plus de précision, on entend un radical aryle carbocyclique. Par aryle carbocyclique, on entend un système carbocyclique comprenant au moins un cycle aromatique (et, en particulier, le radical phényle, qui 25 peut être noté de façon abrégée Ph, ou le radical naphtyle).

Par radicaux alkoxy, aralkyle et cycloalkylalkyle, on entend respectivement les radicaux alkoxy, aralkyle et cycloalkylalkyle dont le radical alkyle a la signification indiquée précédemment. Par alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, on entend en particulier les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, 30 isobutyle, sec-butyle et tert-butyle, pentyle, néopentyle, isopentyle, hexyle, isohexyle. Enfin, par atome halogène, on entend les atomes de fluor, de chlore, de brome ou d'iode.

Par sel pharmaceutiquement acceptable, on entend notamment des sels d'addition d'acides inorganiques tels que chlorhydrate, bromhydrate, iodhydrate, sulfate, phosphate, diphosphate et nitrate ou d'acides organiques tels que acétate, maléate, fumarate, tartrate, succinate, citrate, lactate, méthanesulfonate, p-tolènesulfonate, 5 pamoate et stéarate. Entrent également dans le champ de la présente invention, lorsqu'ils sont utilisables, les sels formés à partir de bases telles que l'hydroxyde de sodium ou de potassium. Pour d'autres exemples de sels pharmaceutiquement acceptables, on peut se référer à "Salt selection for basic drugs", *Int. J. Pharm.* (1986), 33, 201-217.

De préférence, les composés de formule générale (I) seront tels qu'ils possèderont au 10 moins l'une des caractéristiques suivantes :

- ◆ R¹ représentant un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 3 à 16 atomes de carbone ou cycloalkylalkyle, ou encore R¹ représentant un radical aralkyle éventuellement substitué de 1 à 3 fois sur le groupe aryle par des substituants choisis indépendamment parmi des radicaux alkyle ;
- 15 ◆ R² représentant un radical phényle éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle, ou encore R² représentant un radical biphenyle éventuellement substitué de 1 à 4 fois par un ou des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ;
- 20 ◆ R³ représentant un atome d'hydrogène.

Plus préférentiellement, les composés de formule générale (I) seront tels qu'ils possèderont au moins l'une des caractéristiques suivantes :

- ◆ R¹ représentant un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 4 à 16 atomes de carbone ou un radical cycloalkylalkyle dans lequel le radical alkyle compte de 1 à 4 25 atomes de carbone, ou encore R¹ représentant un radical aralkyle dans lequel le radical alkyle compte de 1 à 4 atomes de carbone, ledit radical aralkyle éventuellement substitué de 1 à 3 fois sur le groupe aryle par des substituants choisis indépendamment parmi des radicaux alkyle ;
- 30 ◆ R² représentant un radical phényle éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle, ou encore R² représentant un radical biphenyle éventuellement substitué de 1 à 4 fois par un ou des atomes halogènes ;
- ◆ R³ représentant un atome d'hydrogène.

Encore plus préférentiellement, les composés de formule générale (I) seront tels qu'ils possèderont au moins l'une des caractéristiques suivantes :

- ◆ R¹ représentant un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 6 à 16 atomes de carbone ou un radical cycloalkylalkyle dans lequel le radical alkyle compte de 1 à 4 atomes de carbone, ou encore R¹ représentant un radical aralkyle dans lequel le radical alkyle compte de 1 à 4 atomes de carbone, ledit radical aralkyle éventuellement substitué de 1 à 3 fois sur le groupe aryle par des substituants choisis indépendamment parmi des radicaux alkyle ;
- ◆ R² représentant un radical phényle éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle, ou encore R² représentant un radical biphenyle éventuellement substitué par un atome halogène ;
- ◆ R³ représentant un atome d'hydrogène.

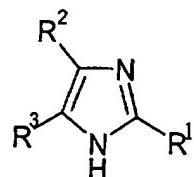
Selon l'invention, les composés de formule générale (I) peuvent en particulier être utilisés pour préparer un médicament destiné au traitement ou à la prévention de la douleur, au traitement ou à la prévention de l'épilepsie, au traitement des troubles du rythme cardiaque, au traitement de troubles liés à la neurodégénération, au traitement de la dépression et des troubles bipolaires, au traitement du syndrome du colon irritable ou au traitement des rétinopathies diabétiques. De préférence, le médicament préparé sera destiné au traitement ou à la prévention de la douleur ou de l'épilepsie (et plus préférentiellement au traitement ou à la prévention de la douleur).

En particulier, l'invention concerne les utilisations susmentionnées employant les composés de formule générale (I) suivants (décris dans les exemples) :

- 4-(1,1'-biphenyl-4-yl)-2-(4-isobutylbenzyl)-1H-imidazole ;
- 25 - 2-hexyl-4-(4-isobutylphényl)-1H-imidazole ;
- 4-phényl-2-(3-phénylpropyl)-1H-imidazole ;
- 2-(1-pentylhexyl)-4-phényl-1H-imidazole ;
- 4-(4-fluorophényl)-2-(1-pentylhexyl)-1H-imidazole ;
- 2-(cyclohexylméthyl)-4-(4-fluorophényl)-1H-imidazole ;
- 30 - 4-(1,1'-biphenyl-4-yl)-2-(1-pentylhexyl)-1H-imidazole ;
- 4-(4-tert-butylphényl)-2-(1-propylbutyl)-1H-imidazole ;

- 4-(4-fluorophényl)-2-(1-propylbutyl)-1H-imidazole ;
 - 4-(4'-bromo-1,1'-biphényl-4-yl)-2-(1-propylbutyl)-1H-imidazole ;
 - 4-(1,1'-biphényl-4-yl)-2-(2-cyclohexyléthyl)-1H-imidazole ;
 - 4-(1,1'-biphényl-4-yl)-2-hexyl-1H-imidazole ;
 - 5 - 4-(1,1'-biphényl-4-yl)-2-[1-(4-isobutylphényl)éthyl]-1H-imidazole ;
 - 4-(4-fluorophényl)-2-[1-(4-isobutylphényl)éthyl]-1H-imidazole ;
 - 4-(1,1'-biphényl-4-yl)-2-(1-phényléthyl)-1H-imidazole ;
 - 4-(1,1'-biphényl-4-yl)-2-(1-propylbutyl)-1H-imidazole ;
 - 4-(1,1'-biphényl-4-yl)-2-(cyclohexylméthyl)-1H-imidazole ;
 - 10 - 4-(1,1'-biphényl-4-yl)-2-(3-cyclohexylpropyl)-1H-imidazole ;
ainsi que les sels pharmaceutiquement acceptables de ces derniers.
- Pour cette utilisation, les composés suivants seront préférés :
- 4-(1,1'-biphényl-4-yl)-2-(4-isobutylbenzyl)-1H-imidazole ;
 - 2-hexyl-4-(4-isobutylphényl)-1H-imidazole ;
 - 15 - 2-(1-pentylhexyl)-4-phényl-1H-imidazole ;
 - 4-(4-fluorophényl)-2-(1-pentylhexyl)-1H-imidazole ;
 - 4-(1,1'-biphényl-4-yl)-2-(1-pentylhexyl)-1H-imidazole ;
 - 4-(4-tert-butylphényl)-2-(1-propylbutyl)-1H-imidazole ;
 - 4-(1,1'-biphényl-4-yl)-2-(2-cyclohexyléthyl)-1H-imidazole ;
 - 20 - 4-(1,1'-biphényl-4-yl)-2-hexyl-1H-imidazole ;
 - 4-(1,1'-biphényl-4-yl)-2-[1-(4-isobutylphényl)éthyl]-1H-imidazole ;
 - 4-(1,1'-biphényl-4-yl)-2-(1-propylbutyl)-1H-imidazole ;
 - 4-(1,1'-biphényl-4-yl)-2-(cyclohexylméthyl)-1H-imidazole ;
 - 4-(1,1'-biphényl-4-yl)-2-(3-cyclohexylpropyl)-1H-imidazole ;
 - 25 ainsi que les sels pharmaceutiquement acceptables de ces derniers.

L'invention concerne également, à titre de médicaments, les composés de formule générale (II)



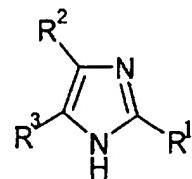
(II)

dans laquelle

- 5 R¹ représente un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 3 à 16 atomes de carbone (et de préférence de 4 à 16 atomes de carbone et plus préférentiellement encore de 6 à 12 atomes de carbone) ou cycloalkylalkyle,
ou encore R¹ représente un radical aralkyle éventuellement substitué de 1 à 3 fois sur le groupe aryle par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy ;
- 10 R² représente un radical phényle éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy,
ou encore R² représente un radical biphenylé éventuellement substitué de 1 à 4 fois par un ou des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy ;
- 15 R³ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;
étant entendu toutefois que lorsque R¹ représente un radical aralkyle éventuellement substitué de 1 à 3 fois sur le groupe aryle par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy, alors R² représente un radical biphenylé éventuellement substitué de 1 à 4 fois par un ou des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy ;
ainsi que les sels pharmaceutiquement acceptables de ces derniers.

Les préférences énoncées pour les composés de formule générale (I) s'appliquent *mutatis mutandis* aux composés de formule générale (II).

L'invention par ailleurs également concerne les composés de formule générale (III)



(III)

dans laquelle

R¹ représente un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 3 à 16 atomes de carbone (et de préférence de 4 à 16 atomes de carbone et plus préférentiellement encore de 6 à 12 atomes de carbone) ou cycloalkylalkyle,

ou encore R¹ représente un radical aralkyle éventuellement substitué de 1 à 3 fois sur le groupe aryle par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy ;

R² représente un radical phényle éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy,

ou encore R² représente un radical biphenyle éventuellement substitué de 1 à 4 fois par un ou des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy ;

R³ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

étant entendu d'autre part qu'au moins l'une des conditions suivantes doit être remplie :

- soit R¹ représente un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 7 à 16 atomes de carbone ou un radical cycloalkylalkyle ;

- soit R² représente un radical biphenyle éventuellement substitué de 1 à 4 fois par un ou des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy ;

ainsi que les sels de ces derniers.

Les préférences énoncées pour les composés de formule générale (I) s'appliquent *mutatis mutandis* aux composés de formule générale (III), excepté toutefois pour les sels qui ne sont pas nécessairement des sels pharmaceutiquement acceptables.

L'invention concerne de plus les compositions pharmaceutiques comprenant, à titre de principe actif, au moins un composé de formule générale (II) ou (III) telle que définie précédemment ou un sel pharmaceutiquement acceptable d'un tel composé. Elle a aussi pour objet les compositions pharmaceutiques comprenant, à titre de principe actif, au moins un composé décrit dans les exemples 1 à 18 (parfois sous forme de sels) ou un sel pharmaceutiquement acceptable d'un tel composé.

5 L'invention concerne encore l'utilisation d'un composé de formule générale (II) ou (III) telle que définie précédemment ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable d'un tel composé pour préparer un médicament destiné à moduler les canaux sodiques.

10 En ce qui concerne les médicaments, les compositions pharmaceutiques et les utilisations précités, les préférences décrites pour les composés de formule générale (I) s'appliquent *mutatis mutandis* aux composés de formules générales (II) et (III).

15 Les compositions pharmaceutiques contenant un composé de l'invention peuvent être sous forme d'un solide, par exemple des poudres, des granules, des comprimés, des gélules, des liposomes ou des suppositoires. Les supports solides appropriés peuvent être, par exemple, le phosphate de calcium, le stéarate de magnésium, le talc, les sucres, le lactose, la dextrine, l'amidon, la gélatine, la cellulose, la cellulose de méthyle, la cellulose carboxyméthyle de sodium, la polyvinylpyrrolidone et la cire.

20 Les compositions pharmaceutiques contenant un composé de l'invention peuvent aussi se présenter sous forme liquide, par exemple, des solutions, des émulsions, des suspensions ou des sirops. Les supports liquides appropriés peuvent être, par exemple, l'eau, les solvants organiques tels que le glycérol ou les glycols, de même que leurs mélanges, dans des proportions variées, dans l'eau.

25 L'administration d'un médicament selon l'invention pourra se faire par voie topique, orale, parentérale, par injection intramusculaire, etc.

La dose d'un produit selon la présente invention, à prévoir pour le traitement des maladies ou troubles mentionnés ci-dessus, varie suivant le mode d'administration, l'âge et le poids corporel du sujet à traiter ainsi que l'état de ce dernier, et il en sera décidé en définitive par le médecin ou le vétérinaire traitant. Une telle quantité déterminée par le 30 médecin ou le vétérinaire traitant est appelée ici "quantité thérapeutiquement efficace".

A titre indicatif, la dose d'administration envisagée pour médicament selon l'invention est comprise entre 0,1 mg à 10 g suivant le type de composé actif utilisé.

Conformément à l'invention, on peut préparer les composés de formule générale (I) par les procédés décrits ci-après.

PRÉPARATION DES COMPOSÉS DE L'INVENTION :

Les composés de formule générale (I) peuvent être préparés selon les procédures

- 5 analogues à celles décrites dans la demande WO 01/26656 et/ou selon les procédures exposées ci-après. L'ensemble des composés de formule générale (II) ou (III) peut bien sûr être préparé de la même façon que pour les composés de formule générale (I).

Selon l'invention, les composés de formule générale (I) peuvent être obtenus par une voie de synthèse résumée dans le schéma 1 ci-après.

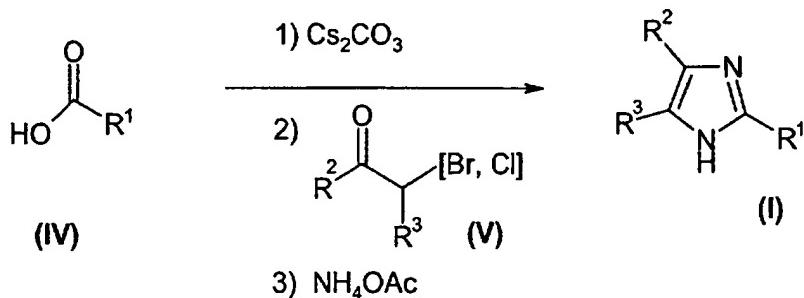
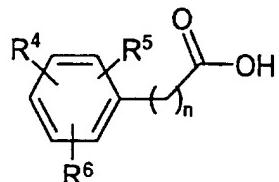


Schéma 1

- 10 Selon cette méthode de préparation, les acides de formule générale (IV) peuvent être cyclisés sous forme de dérivés d'imidazoles de formule générale (I), schéma 1, par ajout de carbonate de césum suivi d'une condensation avec une α -halogénocétone de formule générale (V) suivie de l'addition d'un large excès d'acétate d'ammonium (par exemple 15 ou 20 équivalents par équivalent d'acide de formule générale (IV)). Cette
15 réaction s'effectue de préférence dans un mélange de xylènes et en chauffant (on peut aussi, le cas échéant, éliminer simultanément l'eau formée au cours de la réaction).

Préparation de certains acides de formule générale (IV)

Les acides de formule générale (IV),

(IV)₁

dans laquelle R⁴, R⁵ et R⁶ représentent indépendamment des atomes d'hydrogène ou un radical alkyle et n représente de préférence un entier de 1 à 6 peuvent être préparés par 5 une réaction de Willgerodt-Kindler comme illustré par le schéma 2 ci-dessous.

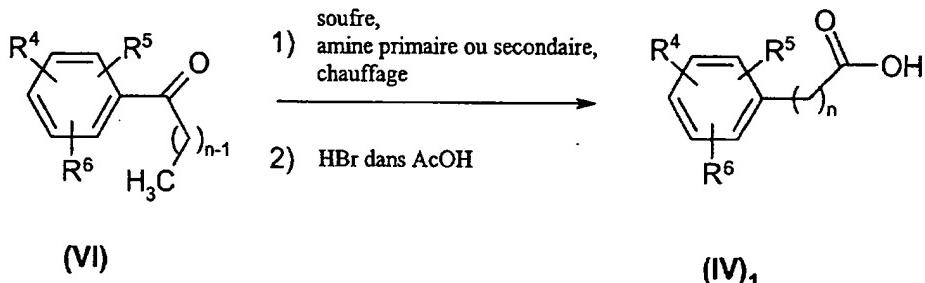


Schéma 2

Les arylcétones de formule générale (VI) dans lesquelles R⁴, R⁵ et R⁶ ont la même signification que celle indiquée pour la formule générale (IV)₁, sont traitées avec du soufre en présence d'un excès d'amine primaire ou secondaire (par exemple la morpholine) en chauffant. Après refroidissement à température ambiante et concentration à sec, une solution d'acide bromhydrique dans de l'acide acétique est ajoutée et l'on obtient l'acide désiré. 10

Préparation des α -halogénocétones de formule générale (V)

Les α -halogénocétones de formule générale (V), quand elles ne sont pas commerciales, peuvent être préparées à partir des cétones correspondantes par des méthodes 15 d'halogénéation connues de l'homme du métier. Par exemple, dans le cas d'une α -bromocétone, on pourra utiliser une réaction avec un agent de bromation tel que CuBr₂ (*J. Org. Chem.* (1964), 29, 3459), du brome (*J. Het. Chem.* (1988), 25, 337), du N-bromosuccinimide (*J. Amer. Chem. Soc.* (1980), 102, 2838) en présence d'acide

acétique dans un solvant comme l'acétate d'éthyle ou le dichlorométhane, HBr ou Br₂ dans de l'éther, de l'éthanol ou de l'acide acétique (*Biorg. Med. Chem. Lett.* (1996), 6(3), 253-258 ; *J. Med. Chem.* (1988), 31(10), 1910-1918 ; *J. Am. Chem. Soc.* (1999), 121, 24) ou encore une résine de bromation telle que la résine PVPH (Poly(VinylPyridinium Hydrobromide Perbromide) ou poly(perbromure d'hydrobromure de vinylpyridinium)) dans un solvant tel que le méthanol, le dichlorométhane ou le toluène (*J. Macromol. Sci. Chem.* (1977), A11, (3) 507-514).

A moins qu'ils ne soient définis d'une autre manière, tous les termes techniques et scientifiques utilisés ici ont la même signification que celle couramment comprise par un spécialiste ordinaire du domaine auquel appartient cette invention.

Les exemples suivants sont présentés pour illustrer les procédures ci-dessus et ne doivent en aucun cas être considérés comme une limite à la portée de l'invention.

EXEMPLES

Exemple 1 : 4-(1,1'-biphényl-4-yl)-2-(4-isobutylbenzyl)-1*H*-imidazole :

15 1.1) *Acide (4-isobutylphényl)acétique :*

Un mélange contenant de la *para*-isobutylacétophénone (7 g ; 40 mmol), 10 ml de morpholine et du soufre (2,45 g ; 78 mmol) est porté à reflux pendant 18 heures. On concentre ensuite à sec et rajoute 50 ml d'une solution à 33% d'acide bromhydrique dans de l'acide acétique. Le mélange résultant est chauffé à reflux pendant 3 h puis on laisse la température revenir à 23 °C. Le milieu réactionnel, auquel sont ajoutées de petites portions de toluène, est à nouveau concentré à sec. Le résidu est repris dans de l'acétone et les sels filtrés sur fritté. Du noir animal est ajouté et la suspension chauffée à reflux pendant deux heures. On filtre sur cérite et concentre à sec le filtrat avant de procéder à une distillation sous vide (P# 0,7 torr ; T # 125-130 °C). On obtient un solide de couleur jaune à température ambiante (rendement de 33%). Point de fusion : 78-80 °C.

1.2) 4-(*I,I'*-biphényl-4-yl)-2-(4-isobutylbenzyl)-1*H*-imidazole :

Un mélange contenant l'intermédiaire 1.1 préparé précédemment (1,2 g ; 6,76 mmol) avec du carbonate de césum (1,1 g ; 3,38 mmol) dans 30 ml de méthanol est agité à température ambiante pendant une heure. Le solvant est évaporé puis le résidu repris
5 dans 30 ml de diméthylformamide. On ajoute ensuite de la 2-bromo-4'-phénylacétophénone (1,85 g ; 6,76 mmol) et laisse le mélange agité durant 18 h. On concentre à sec et reprend le résidu dans 80 ml de xylène. Après filtration sur sur fritté, on rajoute au filtrat de l'acétate d'ammonium (10,4 g ; 135 mmol). On chauffe le mélange obtenu à reflux pendant 2 h en éliminant l'eau avec un dispositif Dean Stark.
10 Une fois le mélange réactionnel revenu à température ambiante, celui-ci est versé dans de l'eau glacée. On neutralise l'acétate d'ammonium avec une solution saturée en NaHCO₃ avant de laisser décanter les phases et d'extraire à l'aide d'acétate d'éthyle. La phase organique est ensuite avec une solution saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec. Après purification sur une colonne de
15 silice (éluant : acétate d'éthyle-heptane : 2-8 à 6-4), on obtient une poudre de couleur jaune (rendement de 52%). Point de fusion : 160-161 °C. MH⁺ = 367,3.

Exemple 2 : 2-hexyl-4-(4-isobutylphényl)-1*H*-imidazole :**2.1) 2-bromo-1-(4-isobutylphényl)éthanone :**

Du brome (1,25 ml ; 25 mmol) est ajouté goutte à goutte à une solution de
20 4'-isobutylacétophénone (3,52 g ; 20 mmol) dans 60 ml d'éthanol refroidie aux environs de 5 °C. Après 30 minutes d'agitation du mélange réactionnel à cette température, on poursuit l'agitation durant une heure à température ambiante. Le milieu réactionnel, auquel sont ajoutées de petites portions de toluène, est concentré à sec. Après purification sur une colonne de silice (éluant : acétate d'éthyle-heptane : 5-95),
25 on obtient une huile incolore avec un rendement de 57%.
RMN ¹H (400MHz) : 0,85 (d, 6H) ; 1,84-1,92 (s, 1H) ; 2,53 (d, 2H) ; 4,89 (s, 2H) ; 7,33 (d, 2H) ; 7,93 (d, 2H).

2.2) 2-hexyl-4-(4-isobutylphényl)-1*H*-imidazole :

Ce composé est obtenu selon un mode opératoire analogue à celui décrit pour l'étape
30 1.2 de l'exemple 1. On obtient une poudre de couleur blanche avec un rendement de 38%. Point de fusion : 89-90 °C. MH⁺ = 285,2.

Les composés des exemples 3 à 18 sont préparés à partir de produits commerciaux selon des modes opératoires analogues à ceux des exemples 1 et 2, éventuellement complétés par les modes opératoires généraux décrits dans la partie « Préparation des composés de l'invention » (notamment pour ce qui concerne la bromation en position α des cétones).

Exemple 3 : 4-phényl-2-(3-phénylpropyl)-1H-imidazole :

Poudre blanche. Point de fusion : 106-108 °C.

Exemple 4 : 2-(1-pentylhexyl)-4-phényl-1H-imidazole :

Poudre blanche. Point de fusion : 111,2 °C.

10 Exemple 5 : 4-(4-fluorophényl)-2-(1-pentylhexyl)-1H-imidazole :

Poudre blanche. Point de fusion : 134,6 °C.

Exemple 6 : 2-(cyclohexylméthyl)-4-(4-fluorophényl)-1H-imidazole :

Mousse jaune clair. Point de fusion : 68-70 °C.

Exemple 7 : 4-(1,1'-biphényl-4-yl)-2-(1-pentylhexyl)-1H-imidazole :

15 Poudre crème clair. Point de fusion : 173,6 °C.

Exemple 8 : 4-(4-tert-butylphényl)-2-(1-propylbutyl)-1H-imidazole :

Poudre blanche. Point de fusion : 200-202 °C.

Exemple 9 : 4-(4-fluorophényl)-2-(1-propylbutyl)-1H-imidazole :

Poudre crème clair. Point de fusion : 217,5 °C.

20 Exemple 10 : 4-(4'-bromo-1,1'-biphényl-4-yl)-2-(1-propylbutyl)-1H-imidazole :

Poudre crème clair. Point de fusion : 182,8 °C.

Exemple 11 : 4-(1,1'-biphényl-4-yl)-2-(2-cyclohexyléthyl)-1H-imidazole :

Poudre crème clair. Point de fusion : 104,9 °C.

Exemple 12 : 4-(1,1'-biphényl-4-yl)-2-hexyl-1H-imidazole :

Poudre crème clair. Point de fusion : 104,8 °C.

Exemple 13 : 4-(1,1'-biphényl-4-yl)-2-[1-(4-isobutylphényl)éthyl]-1H-imidazole :

Poudre jaune clair. Point de fusion : 172,7 °C.

Exemple 14 : 4-(4-fluorophényl)-2-[1-(4-isobutylphényl)éthyl]-1H-imidazole :

5 Poudre crème clair. Point de fusion : 116 °C.

Exemple 15 : 4-(1,1'-biphényl-4-yl)-2-(1-phényléthyl)-1H-imidazole :

Poudre jaune clair. Point de fusion : 165-166 °C.

Exemple 16 : 4-(1,1'-biphényl-4-yl)-2-(1-propylbutyl)-1H-imidazole :

Poudre jaune clair. Point de fusion : 197-198 °C.

10 **Exemple 17 : 4-(1,1'-biphényl-4-yl)-2-(cyclohexylméthyl)-1H-imidazole :**

Poudre crème clair. Point de fusion : 104-105 °C.

Exemple 18 : 4-(1,1'-biphényl-4-yl)-2-(3-cyclohexylpropyl)-1H-imidazole :

Poudre crème clair. Point de fusion : 118-119 °C.

Etude pharmacologique des produits de l'invention

15 **Test de liaison sur les canaux sodiques de cortex cérébraux de rat**

Le test consiste à mesurer l'interaction des composés vis-à-vis de la liaison de la batrachotoxine tritiée sur les canaux sodiques dépendants du voltage selon le protocole décrit par Brown (*J. Neurosci.* (1986), 6, 2064-2070).

Préparation des homogénats de cortex cérébraux de rat

20 Les cortex cérébraux de rat Sprague-Dawley de 230-250 g (Charles River, France) sont prélevés, pesés et homogénéisés à l'aide d'un broyeur Potter muni d'un piston en téflon (10 allers/retours) dans 10 volumes de tampon d'isolement dont la composition est la suivante (sucrose 0,32 M, K₂HPO₄ 5 mM, pH 7,4). L'homogénat subit une première centrifugation à 1000 g pendant 10 minutes. Le surnageant est prélevé et centrifugé à

20000 g pendant 15 minutes. Le culot est repris dans le tampon d'isolement et centrifugé à 20000 g pendant 15 minutes. Le culot obtenu est remis en suspension dans du tampon d'incubation (HEPES 50 mM, KCl 5,4 mM, MgSO₄ 0,8 mM, glucose 5,5 mM, chlorure de choline 130 mM pH 7,4) puis aliquoté et conservé à - 80 °C
5 jusqu'au jour du dosage. La concentration finale en protéines est comprise entre 4 et 8 mg/ml. Le dosage de protéines se fait par un kit commercialisé par BioRad (France).

Mesure de la liaison de la batrachotoxine tritiée

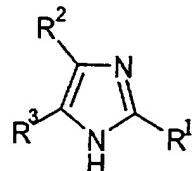
La réaction de liaison se fait en incubant pendant 1 h 30 à 25 °C 100 µl d'homogénat de cortex de rat contenant 75 µg de protéines avec 100 µl de [³H] batrachotoxine-
10 A 20-alpha benzoate (37,5 Ci/mmol, NEN) à 5 nM (concentration finale), 200 µl de tétrodotoxine à 1 µM (concentration finale) et de venin de scorpion à 40 µg/ml (concentration finale) et 100 µl de tampon d'incubation seul ou en présence des produits à tester aux différentes concentrations. La liaison non spécifique est déterminée en présence de 300 µM de vératridine et la valeur de cette liaison non spécifique est
15 soustraite à toutes les autres valeurs. Les échantillons sont ensuite filtrés à l'aide d'un Brandel (Gaithersburg, Maryland, USA) en utilisant des plaques Unifilter GF/C préincubées avec 0,1 % de polyéthylène imine (20 µl/puits) et rincées 2 fois avec 2 ml de tampon de filtration (HEPES 5 mM, CaCl₂ 1,8 mM, MgSO₄ 0,8 mM, chlorure de choline 130 mM, pH 7,4). Après avoir ajouté 20 µl de Microscint 0 [®], la radioactivité
20 est comptée à l'aide d'un compteur à scintillation liquide (Topcount, Packard). La mesure est réalisée en dupliquat. Les résultats sont exprimés en % de la liaison spécifique de la batrachotoxine tritiée par rapport au témoin.

Résultats

Les composés des exemples 1 à 8 et 10 à 18 décrits ci-dessus présentent tous une CI₅₀
25 inférieure ou égale à 1 µM.

Revendications

1. Utilisation d'un composé de formule générale (I)



dans laquelle

- R¹ représente un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 3 à 16 atomes de carbone ou un radical cycloalkylalkyle dont le radical cycloalkyle compte de 3 à 7 atomes de carbone et le radical alkyle est linéaire ou ramifié et compte de 1 à 6 atomes de carbone,
- ou encore R¹ représente un radical aralkyle éventuellement substitué de 1 à 3 fois sur le groupe aryle par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié et comptant de 1 à 6 atomes de carbone ;

R² représente un radical phényle éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié et comptant de 1 à 6 atomes de carbone,

ou encore R² représente un radical biphenyle éventuellement substitué de 1 à 4 fois par un ou des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié et comptant de 1 à 6 atomes de carbone ;

R³ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié et comptant de 1 à 6 atomes de carbone ;

pour préparer un médicament destiné à moduler les canaux sodiques.

2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que le médicament préparé est destiné au traitement ou à la prévention de la douleur, au traitement de l'épilepsie, au traitement des troubles du rythme cardiaque, au traitement de troubles liés à la neurodégénération, au traitement de la dépression et des troubles bipolaires, au

traitement du syndrome du colon irritable ou au traitement des rétinopathies diabétiques.

3. Utilisation selon la revendication 2, caractérisée en ce que le médicament préparé est destiné au traitement ou à la prévention de la douleur ou de l'épilepsie.

5 4. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que le composé utilisé est l'un des composés suivants :

- 4-(1,1'-biphényl-4-yl)-2-(4-isobutylbenzyl)-1H-imidazole ;

- 2-hexyl-4-(4-isobutylphényl)-1H-imidazole ;

- 4-phényl-2-(3-phénylpropyl)-1H-imidazole ;

10 - 2-(1-pentylhexyl)-4-phényl-1H-imidazole ;

- 4-(4-fluorophényl)-2-(1-pentylhexyl)-1H-imidazole ;

- 2-(cyclohexylméthyl)-4-(4-fluorophényl)-1H-imidazole ;

- 4-(1,1'-biphényl-4-yl)-2-(1-pentylhexyl)-1H-imidazole ;

- 4-(4-tert-butylphényl)-2-(1-propylbutyl)-1H-imidazole ;

15 - 4-(4-fluorophényl)-2-(1-propylbutyl)-1H-imidazole ;

- 4-(4'-bromo-1,1'-biphényl-4-yl)-2-(1-propylbutyl)-1H-imidazole ;

- 4-(1,1'-biphényl-4-yl)-2-(2-cyclohexyléthyl)-1H-imidazole ;

- 4-(1,1'-biphényl-4-yl)-2-hexyl-1H-imidazole ;

- 4-(1,1'-biphényl-4-yl)-2-[1-(4-isobutylphényl)éthyl]-1H-imidazole ;

20 - 4-(4-fluorophényl)-2-[1-(4-isobutylphényl)éthyl]-1H-imidazole ;

- 4-(1,1'-biphényl-4-yl)-2-(1-phényléthyl)-1H-imidazole ;

- 4-(1,1'-biphényl-4-yl)-2-(1-propylbutyl)-1H-imidazole ;

- 4-(1,1'-biphényl-4-yl)-2-(cyclohexylméthyl)-1H-imidazole ;

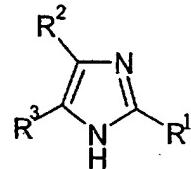
- 4-(1,1'-biphényl-4-yl)-2-(3-cyclohexylpropyl)-1H-imidazole ;

25 ou un sel pharmaceutiquement acceptable d'un de ces derniers.

5. Utilisation selon la revendication 4, caractérisée en ce que le composé utilisé est l'un des composés suivants :

- 4-(1,1'-biphényl-4-yl)-2-(4-isobutylbenzyl)-1H-imidazole ;
- 2-hexyl-4-(4-isobutylphényl)-1H-imidazole ;
- 5 - 2-(1-pentylhexyl)-4-phényl-1H-imidazole ;
- 4-(4-fluorophényl)-2-(1-pentylhexyl)-1H-imidazole ;
- 4-(1,1'-biphényl-4-yl)-2-(1-pentylhexyl)-1H-imidazole ;
- 4-(4-tert-butylphényl)-2-(1-propylbutyl)-1H-imidazole ;
- 4-(1,1'-biphényl-4-yl)-2-(2-cyclohexyléthyl)-1H-imidazole ;
- 10 - 4-(1,1'-biphényl-4-yl)-2-hexyl-1H-imidazole ;
- 4-(1,1'-biphényl-4-yl)-2-[1-(4-isobutylphényl)éthyl]-1H-imidazole ;
- 4-(1,1'-biphényl-4-yl)-2-(1-propylbutyl)-1H-imidazole ;
- 4-(1,1'-biphényl-4-yl)-2-(cyclohexylméthyl)-1H-imidazole ;
- 4-(1,1'-biphényl-4-yl)-2-(3-cyclohexylpropyl)-1H-imidazole ;
- 15 ou un sel pharmaceutiquement acceptable d'un de ces derniers.

6. A titre de médicament, un composé de formule générale (II)



(II)

dans laquelle

- R¹ représente un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 3 à 16 atomes de carbone ou un radical cycloalkylalkyle dont le radical cycloalkyle compte de 3 à 7 atomes de carbone et le radical alkyle est linéaire ou ramifié et compte de 1 à 6 atomes de carbone,
- 20 ou encore R¹ représente un radical aralkyle éventuellement substitué de 1 à 3 fois sur le groupe aryle par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié et comptant de 1 à 6 atomes de carbone ;

R² représente un radical phényle éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié et comptant de 1 à 6 atomes de carbone,

5 ou encore R² représente un radical biphenyle éventuellement substitué de 1 à 4 fois par un ou des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié et comptant de 1 à 6 atomes de carbone ;

R³ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié et comptant de 1 à 6 atomes de carbone ;

étant entendu toutefois que lorsque R¹ représente un radical aralkyle éventuellement substitué de 1 à 3 fois sur le groupe aryle par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy, alors R² représente un radical biphenyle éventuellement substitué de 1 à 4 fois par un ou des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable d'un composé de formule générale (II).

15 7. A titre de médicament, l'un des composés suivants :

- 4-(1,1'-biphenyl-4-yl)-2-(4-isobutylbenzyl)-1H-imidazole ;

- 2-hexyl-4-(4-isobutylphényl)-1H-imidazole ;

- 4-phényl-2-(3-phénylpropyl)-1H-imidazole ;

- 2-(1-pentylhexyl)-4-phényl-1H-imidazole ;

20 - 4-(4-fluorophényl)-2-(1-pentylhexyl)-1H-imidazole ;

- 2-(cyclohexylméthyl)-4-(4-fluorophényl)-1H-imidazole ;

- 4-(1,1'-biphenyl-4-yl)-2-(1-pentylhexyl)-1H-imidazole ;

- 4-(4-tert-butylphényl)-2-(1-propylbutyl)-1H-imidazole ;

- 4-(4-fluorophényl)-2-(1-propylbutyl)-1H-imidazole ;

25 - 4-(4'-bromo-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-(1-propylbutyl)-1H-imidazole ;

- 4-(1,1'-biphenyl-4-yl)-2-(2-cyclohexyléthyl)-1H-imidazole ;

- 4-(1,1'-biphenyl-4-yl)-2-hexyl-1H-imidazole ;

- 4-(1,1'-biphenyl-4-yl)-2-[1-(4-isobutylphényl)éthyl]-1H-imidazole ;

- 4-(4-fluorophényl)-2-[1-(4-isobutylphényl)éthyl]-1H-imidazole ;

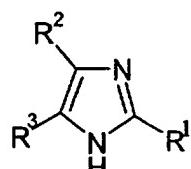
30 - 4-(1,1'-biphenyl-4-yl)-2-(1-phényléthyl)-1H-imidazole ;

- 4-(1,1'-biphényl-4-yl)-2-(1-propylbutyl)-1H-imidazole ;
- 4-(1,1'-biphényl-4-yl)-2-(cyclohexylméthyl)-1H-imidazole ;
- 4-(1,1'-biphényl-4-yl)-2-(3-cyclohexylpropyl)-1H-imidazole ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable d'un de ces derniers.

- 5 8. Composition pharmaceutique comprenant, à titre de principe actif, un composé de formule générale (III) telle que définie dans la revendication 6, ou un sel pharmaceutiquement acceptable d'un tel composé.

9. Composé de formule générale (III)



(III)

dans laquelle

- 10 R¹ représente un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 3 à 16 atomes de carbone ou un radical cycloalkylalkyle dont le radical cycloalkyle compte de 3 à 7 atomes de carbone et le radical alkyle est linéaire ou ramifié et compte de 1 à 6 atomes de carbone,

- 15 ou encore R¹ représente un radical aralkyle éventuellement substitué de 1 à 3 fois sur le groupe aryle par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié et comptant de 1 à 6 atomes de carbone ;

R² représente un radical phényle éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié et comptant de 1 à 6 atomes de carbone,

- 20 ou encore R² représente un radical biphenyle éventuellement substitué de 1 à 4 fois par un ou des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié et comptant de 1 à 6 atomes de carbone ;

R³ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié et comptant de 1 à 6 atomes de carbone ;

- 25 étant entendu d'autre part qu'au moins l'une des conditions suivantes doit être remplie :

- soit R¹ représente un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 7 à 16 atomes de carbone ou un radical cycloalkylalkyle ;
 - soit R² représente un radical biphenyle éventuellement substitué de 1 à 4 fois par un ou des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy ;
- ou un sel d'un de ces composés.

10. Composé selon la revendication 9, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi les composés suivants :

- 4-(1,1'-biphenyl-4-yl)-2-(4-isobutylbenzyl)-1H-imidazole ;
- 10 - 2-hexyl-4-(4-isobutylphényl)-1H-imidazole ;
- 4-phényl-2-(3-phénylpropyl)-1H-imidazole ;
- 2-(1-pentylhexyl)-4-phényl-1H-imidazole ;
- 4-(4-fluorophényl)-2-(1-pentylhexyl)-1H-imidazole ;
- 2-(cyclohexylméthyl)-4-(4-fluorophényl)-1H-imidazole ;
- 15 - 4-(1,1'-biphenyl-4-yl)-2-(1-pentylhexyl)-1H-imidazole ;
- 4-(4-tert-butylphényl)-2-(1-propylbutyl)-1H-imidazole ;
- 4-(4-fluorophényl)-2-(1-propylbutyl)-1H-imidazole ;
- 4-(4'-bromo-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-(1-propylbutyl)-1H-imidazole ;
- 4-(1,1'-biphenyl-4-yl)-2-(2-cyclohexyléthyl)-1H-imidazole ;
- 20 - 4-(1,1'-biphenyl-4-yl)-2-hexyl-1H-imidazole ;
- 4-(1,1'-biphenyl-4-yl)-2-[1-(4-isobutylphényl)éthyl]-1H-imidazole ;
- 4-(4-fluorophényl)-2-[1-(4-isobutylphényl)éthyl]-1H-imidazole ;
- 4-(1,1'-biphenyl-4-yl)-2-(1-phényléthyl)-1H-imidazole ;
- 4-(1,1'-biphenyl-4-yl)-2-(1-propylbutyl)-1H-imidazole ;
- 25 - 4-(1,1'-biphenyl-4-yl)-2-(cyclohexylméthyl)-1H-imidazole ;
- 4-(1,1'-biphenyl-4-yl)-2-(3-cyclohexylpropyl)-1H-imidazole ;

et les sels de ces composés.



2825926

RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE PARTIEL

établi sur la base des dernières revendications déposées avant le commencement de la recherche
voir FEUILLE(S) SUPPLÉMENTAIRE(S)

N° d'enregistrement national
FA 606226
FR 0107820

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendications concernées	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	WO 00 71120 A (NEWLANDER KENNETH A ; SMITHKLINE BEECHAM CORP (US) ; HEERDING DIRK () 30 novembre 2000 (2000-11-30) * abrégé * * page 2, ligne 24 - page 3, ligne 5 * * page 4, ligne 8 - ligne 24 * * page 8; exemple SCHEME4 * * page 9, ligne 22 - ligne 27 * * page 10, ligne 27 - page 11, ligne 2 * * exemples 48,51-71,75,76 * * revendications 1,7-14,18,19 *	6,8,9	
X	SUENAGA, K. ET AL: "Catharsitoxins from the Chinese remedy <i>qiung laug</i> " TETRAHEDRON LETTERS (2001), 42(40), 7079-7081, XP004317896 * page 7079, colonne 1, alinéa 1 * * page 7079, colonne 2; figures * * page 7080, colonne 2, alinéa 2 * ---	6,8	
A		9	
		-/-	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (INT.CL.7)
			A61K
3	Date d'achèvement de la recherche 26 mars 2002	Examinateur Cielen, E	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITES		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	
EPO FORM 1503 12.98 (P04C35)			

2825926

RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE PARTIEL

établi sur la base des dernières revendications déposées avant le commencement de la recherche

voir FEUILLE(S) SUPPLÉMENTAIRE(S)

N° d'enregistrement
national

FA 606226
FR 0107820

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendications concernées	Classement attribué à l'invention par l'INPI		
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes				
D,X	<p>WO 01 26656 A (LIBERATORE ANNE MARIE ; THURIEAU CHRISTOPHE (FR) ; BIGG DENNIS (FR) ;) 19 avril 2001 (2001-04-19) * abrégé *</p> <p>* page 1, ligne 1 - ligne 5 * * page 2, ligne 21 - page 3, ligne 7 * * page 6, ligne 17 - page 10, ligne 3 * * page 12, ligne 1 - page 13, ligne 1 * * page 14, ligne 14 - ligne 27 * * page 16, ligne 12 - ligne 20 * * page 38, ligne 9 - page 45, ligne 24 * * page 47, ligne 21 - page 48, ligne 5 * * page 61, ligne 13 - ligne 20 * * exemples 17,31-33,37,38,65,69,76,115,142,154,158,16 6,175 * * exemples 176,180,181,184,185,188,190,191,206,211,30 8 * * revendications 1,2,9,10,16,17,19,21 * ---</p>	1-3,6,8, 9			
D,A	<p>WO 00 57877 A (COCENSYS INC ; NGUYEN PHONG (US) ; HOGENKAMP DERK J (US) ; UPASANI RA) 5 octobre 2000 (2000-10-05) * abrégé *</p> <p>* page 1, ligne 11 - ligne 15 * * page 9, ligne 1 - ligne 29 * * page 10, ligne 25 - page 13, ligne 40 * * page 17, ligne 3 - page 18, ligne 35 * * page 20, ligne 9 - ligne 19 * * page 23, ligne 11 * * page 24, ligne 9 - ligne 13 * * page 27, ligne 17 - ligne 30 * * page 31; exemple SCHEME4 * * page 42, ligne 8 - ligne 26 * * exemple 22 * * tableau 1 * * revendications 1,4,25,26,37,41-49 *</p> <p>---</p> <p>-/-</p>	1-3,6,8, 9	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.Cl.7)		
3		Date d'achèvement de la recherche	Examinateur		
26 mars 2002		Cielen, E			
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITES X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non écrite P : document intercalaire					
T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant					



RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE PARTIEL

2825926

établi sur la base des dernières revendications déposées avant le commencement de la recherche
voir FEUILLE(S) SUPPLÉMENTAIRE(S)

N° d'enregistrement national
FA 606226
FR 0107820

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendications concernées	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
A	<p>LIPSHUTZ, BRUCE H. ET AL: "Protection of imidazoles as their [.beta.-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl (SEM) derivatives" TETRAHEDRON LETT. (1986), 27(35), 4095-8, XP001053736 * exemple 14; tableau I *</p> <p>---</p>	5	
A	<p>HEERDING, D. A. ET AL: "1,4-Disubstituted imidazoles are potential antibacterial agents functioning as inhibitors of enoyl acyl carrier protein reductase (FabI)" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS (2001), 11(16), 2061-2065, XP001059006 * page 2061, colonne 2, alinéa 1 * * exemple 11; tableau 1 * * exemple SCHEME2 * * page 2064, colonne 1, alinéa 3 * * page 2064, colonne 2, alinéa 1 *</p> <p>---</p>	6,8,9	
A	<p>VENKATARAMAN, B. V. ET AL: "Structure-activity studies of new imidazolines on adrenoceptors of rat aorta and human platelets" NAUNYN-SCHMIEDEBERG'S ARCH. PHARMACOL. (1991), 344(4), 454-63, XP001061258 * abrégé * * figure 1 * * tableau 4B *</p> <p>---</p> <p>-/-</p>	6,8,9	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IntCL7) (Indicateurs de recherche)
3			
Date d'achèvement de la recherche 26 mars 2002		Examinateur Cielen, E	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITES			
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire			
T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant			

2825926

RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE PARTIEL

 établi sur la base des dernières revendications
 déposées avant le commencement de la recherche

voir FEUILLE(S) SUPPLÉMENTAIRE(S)

N° d'enregistrement
nationalFA 606226
FR 0107820

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendications concernées	Classement attribué à l'invention par l'INPI		
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes				
E	<p>WO 01 44201 A (STAMFORD ANDREW W ;BOYLE CRAIG D (US); SCHERING CORP (US); HUANG Y) 21 juin 2001 (2001-06-21)</p> <p>* abrégé *</p> <p>* page 1, ligne 15 - ligne 18 *</p> <p>* page 1, ligne 32 - page 3, ligne 28 *</p> <p>* page 7, ligne 3 - ligne 10 *</p> <p>* page 8, ligne 30 - ligne 33 *</p> <p>* exemples 1E,1N,1S,1T *</p> <p>* revendications 1,5,12-14 *</p> <p>-----</p>	6,8			
DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.Cl.7)					
3					
Date d'achèvement de la recherche		Examinateur			
26 mars 2002		Cielen, E			
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITES					
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire					
T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant					

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0107820 FA 606226**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du **26-03-2002**.

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française.

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication		Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 0071120	A	30-11-2000	AU WO	5043500 A 0071120 A1	12-12-2000 30-11-2000
WO 0126656	A	19-04-2001	FR FR AU WO	2799461 A1 2812546 A1 7796500 A 0126656 A2	13-04-2001 08-02-2002 23-04-2001 19-04-2001
WO 0057877	A	05-10-2000	AU EP NO WO	4029100 A 1173169 A1 20014659 A 0057877 A1	16-10-2000 23-01-2002 01-11-2001 05-10-2000
WO 0144201	A	21-06-2001	AU WO	2261401 A 0144201 A1	25-06-2001 21-06-2001

**RECHERCHE INCOMPLÈTE
FEUILLE SUPPLÉMENTAIRE C**

Numéro de la demande
FA 606226
FR 0107820

Certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche ou ont fait l'objet d'une recherche incomplète, à savoir:

Revendications ayant fait
l'objet de recherches complètes:
2,3,6-10

Revendications ayant fait
l'objet de recherches incomplètes:
1,4,5

Raison:

Les revendications 1, 4, 5 présentes ont trait à une utilisation thérapeutique qui n'est pas clairement définie. L'utilisation de la définition "un médicament destiné à moduler les canaux sodiques" est considérée, dans le présent contexte, comme menant à un manque de clarté au sens de l'Article L.612-6 CPI. Le manque de clarté qui en découle est tel qu'une recherche significative complète est impossible. Par conséquent, la recherche a été limitée aux maladies mentionnées de façon spécifique dans la revendication 2 et dans la description p. 1, lignes 5-28.